

УДК 001.5:612.117:616.24-089

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО: ПРОЦЕССЫ САМООРГАНИЗАЦИИ В ДИНАМИКЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И АУТОГЕМОТРАНСФУЗИИ

© 2005 г. академик РАМН Ю.С. Сидоренко^{1,2}, А.И. Шихлярова¹,
Г.З. Сергостьянц^{1,2}

Рассмотрены морфологические аспекты инволюции процессов самоорганизации в фациях сыворотки периферической и регионарной крови у больных раком легкого. Решение проблемы восполнения кровопотери путем интраоперационной реинфузии аутокрови, полученной из легкого, обосновано возможностью усиления флуктуаций биоэнергетики клеточного звена биожидкости и перехода состояния угнетения системообразующих свойств на качественно новый уровень.

При оперативном мониторинге твердотельных фаций сыворотки крови больных раком легкого установлены существенные отличия влияния опухоли на морфоструктуру сыворотки периферической крови и крови, взятой из сосудов органа-мишени. Они заключались в возрастании частоты нарушений и дезинтеграции структуропостроения на системном и подсистемном уровнях (аномалии концентрационных волн, трещин, отдельностей, конкреций), накоплении маркеров злокачественного процесса (черный пигмент, цветные вставки, стеклоподобные кристаллы белка), аморфизации структуры фаций при нарушении соотношений биохимически разнородных субстратов (соль, белок, липиды) в крови, полученной из легкого после его удаления.

Последующая интраоперационная реинфузия аутокрови не только восполняет кровопотерю, но и инициирует закономерный фазовый переход детерминированных опухолью нарушений системы в качественно новое состояние благодаря флуктуациям пусковых механизмов самоорганизации, начиная от биоэнергетики лимфоцитов и вплоть до формирования системы антистрессорных реакций.

Одним из достижений современной медицинской науки является ускорение взаимодействия идеологии и технологии диагностики и лечения. Передовая идеология консервативной и хирургической

химиотерапии с использованием аутосред организма – крови, лимфы и их компонентов, предложенная академиком РАМН Ю.С. Сидоренко, обогатилась новыми возможностями аутогемотрансфузий в онкопульмонологии. Учитывая, что выполнение пневмонэктомии сопряжено с массивной кровопотерей, а возмещение донорской кровью влечет за собой опасные посттрансфузионные расстройства, в основе которых лежит реакция отторжения чужеродной ткани, была предложена новая технология реинфузии аутоорганной крови, оттекающей из удаленного легкого [1].

Экспериментально и клинически было доказано, что успех аутогемотрансфузии у больных раком легкого после пневмонэктомии определяется возможностью системных преобразований внутренней среды, начиная с адекватной коррекции гемодинамики, перекисного, энергетического метаболизма, иммунного статуса вплоть до формирования интегральных антистрессорных реакций организма [2]. Иными словами, стало ясно, что используемая технология включает пусковые механизмы самоорганизации на различных иерархических уровнях – от субклеточного до организменного.

С этих позиций идеология синергетики [3–7], рассматривающая процессы самоорганизации в контексте неустойчивых динамических систем, открывает новые аспекты взаимоотношения опухоли и организма. Становится понятным, что эволюция системообразующей функции организма под влиянием опухоли, как дезинтегратора состояния внутренней среды, характеризуется

¹ Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону.

² Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону.

упрощением и искажением форм деятельности подсистем – нервной, эндокринной, иммунной, системы соединительной ткани, биологических жидкостей, в том числе и крови. При этом кровь представляет собой наиболее сложную высокодинамичную жидкостную систему, гармония или нарушение структур которой дает адекватное отражение как физиологических, так и патологических изменений.

Расшифровать “структурную” диагностическую информацию биологической жидкости стало возможным благодаря технологии получения твердофазного портрета биожидкости [8–11]. Сформулированное авторами учение о характере пространственно-временной самоорганизации бесклеточных жидких сред (сыворотка крови, ликвор, моча и др.) способствовало объяснению механизмов информационного обмена между молекулярными структурами, главным стержневым моментом которого является тесная связь, взаимозависимость и взаимоопределение метаболических и волновых процессов в организме.

В данной работе мы поставили целью проведение морфологического анализа динамики процессов самоорганизации твердотельных фаций сыворотки крови у больных раком легкого на системном (организм – опухоленоситель) и регионарном (орган – мишень) уровнях. Логика наших исследований допускала возможность возникновения отличительных особенностей периферической крови от регионарной крови из легкого, пораженного опухолью, в силу ее деструктивного влияния. Кроме того, оставалось неясным, меняется ли состояние крови в русле, ограниченном легким до и после пневмонэктомии. Иными словами, вставала задача определения структурной “специфичности” неклеточной среды крови, оттекающей из удаленного легкого, в дальнейшем используемой для компенсации кровопотери путем интраоперационной реинфузии.

В работе использовали метод клиновидной дегидратации Шабалина-Шатохиной (2001). Для этого на обезжиренное, обработанное лецитином предметное стекло, расположенное строго горизонтально, автоматической пипеткой-дозатором наносили каплю сыворотки крови в объеме 10–20 мкл. Капля высыхивалась при температуре 20–25 °C и относительной влажности 65–70% при минимальной подвижности окружающего воздуха. Продолжительность высыхания составляла 18–24 ч. Исследование структурообразующих элементов дегидратированной капли проводилось с помощью световой микроскопии с увеличением от $\times 8$ до $\times 90$.

Проведенные исследования показали, что независимо от источника взятия крови наблюдались нарушения и сбой системного ритма первого уровня самоорганизации, связанного с различной (органической и минеральной) природой входящих компонентов, однако степень выраженности этих нарушений была различной. В отличие от периферической крови, в крови из легкого наблюдалось значительное увеличение частоты встречаемости аномалий концентрационных волн. Это свидетельствовало о хаотичности перераспределения компонентов сыворотки с различной осмотической активностью, гидрофильностью, молекулярным весом, агрегатным состоянием. Сбой ритмических круговых волн отражал нарушение системного вращения капли в процессе дегидратации, проходившего в виде тора, что приводило к образованию патологического типа – двойной фации. Частота выявления этого типа структуропостроения была максимально представлена именно в фации сыворотки крови из легкого (рис. 1).

Утрата симметрии ритма круговых концентрационных волн приводила к утрате симметрии формирования основных элементов фации – трещин, отдельностей и конкреций. Основными структурными отличиями регионарной крови от периферической явились следующие. Во-первых, отсутствие трещин радиальной формы, резкое уменьшение их количества и значительное укорочение. Во-вторых, нарушения системной структуры радиальных трещин препятствовали образованию поперечных трещин, что отразилось на формировании подсистемных элементов: наблюдалось значительное уменьшение количества и асимметрия расположения отдельностей и конкреций. Эти патологические признаки фаций сыворотки крови из легкого до удаления резко усиливались после пульмонэктомии, демонстрируя полный сбой системной организации – отсутствие отдельностей и конкреций в подавляющем большинстве фаций, а в остальных случаях – появление полиморфизма и асимметрии их структуры (рис. 1).

Важной особенностью морфологической картины крови у больных раком легкого явилось накопление черного пигмента – одного из самых характерных признаков злокачественного роста. Этот маркер выявлялся в виде отдельных глыбок пигмента или конгломератов, форма и размеры которых существенно варьировались. Расположение пигмента было свободным или организовано по типу скоплений в трещинах фаций (рис. 2). По интенсивности проявления

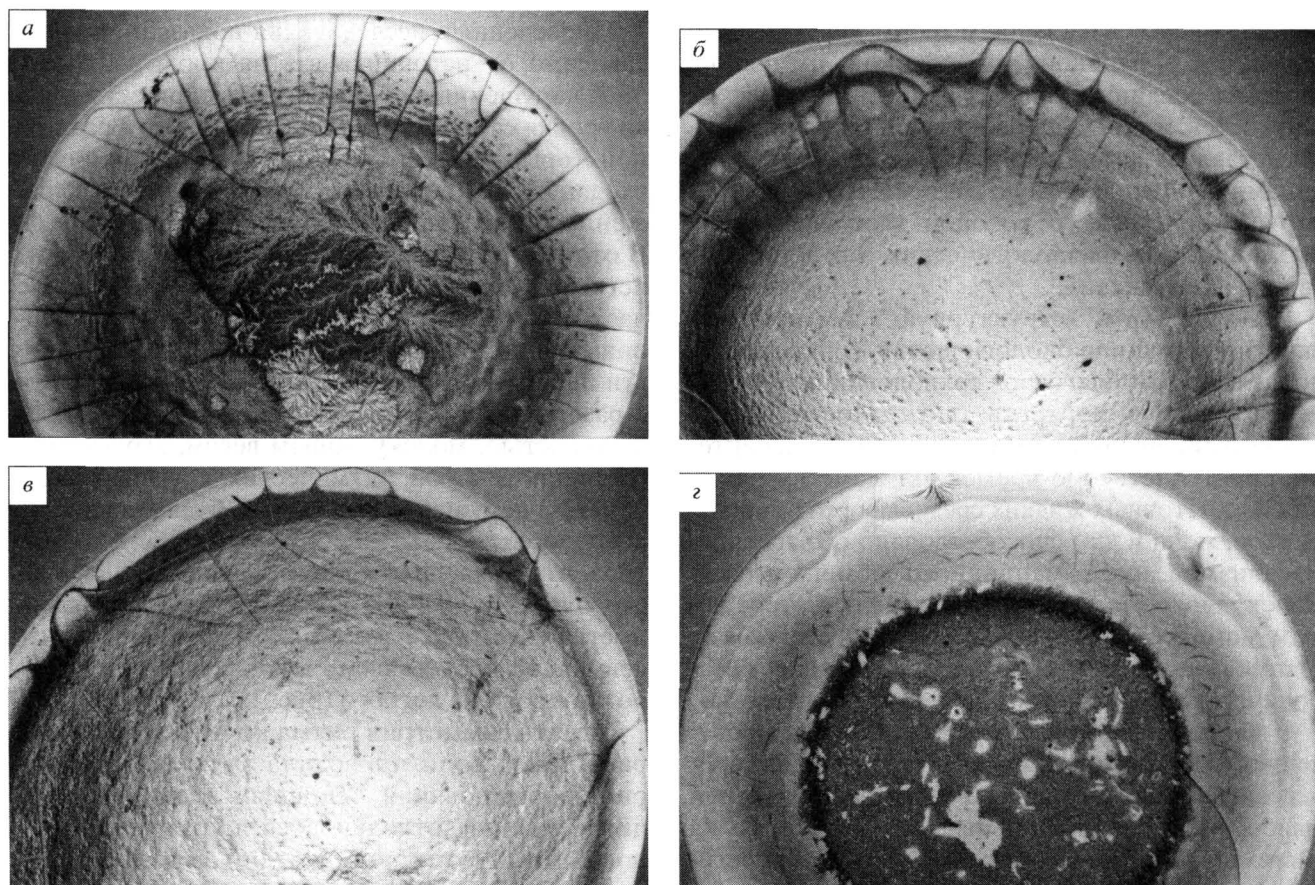


Рис. 1. Фазии сыворотки крови больных раком легкого. Нарушение системного ритма в виде укорочения трещин: а) периферическая кровь; б) регионарная кровь из легкого с опухолью до удаления; в) то же после удаления; г) двойная фазия ($\times 15$)

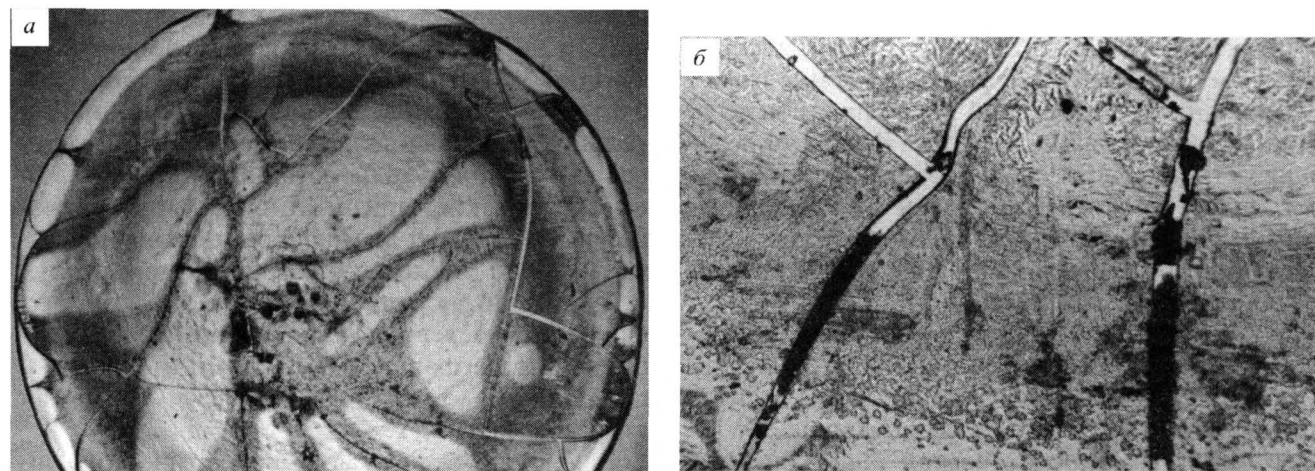


Рис. 2. Фрагменты фазии сыворотки крови у больных раком легкого. Скопление черного пигмента: а) в виде глыбок, ($\times 15$), б) скоплений в трещинах ($\times 60$)

признака фазии сыворотки регионарной крови преобладали над периферической, т.е. обогащение пигментом регионарной крови свидетельствовало о непосредственном контакте с опухолью в органе-мишени.

Обращало внимание появление мультиплексных адгезированных структур, цветных белковых трубок с желтым, голубым, зеленым и красным оттенком. Они располагались как в промежуточной, так и краевой зонах фазии

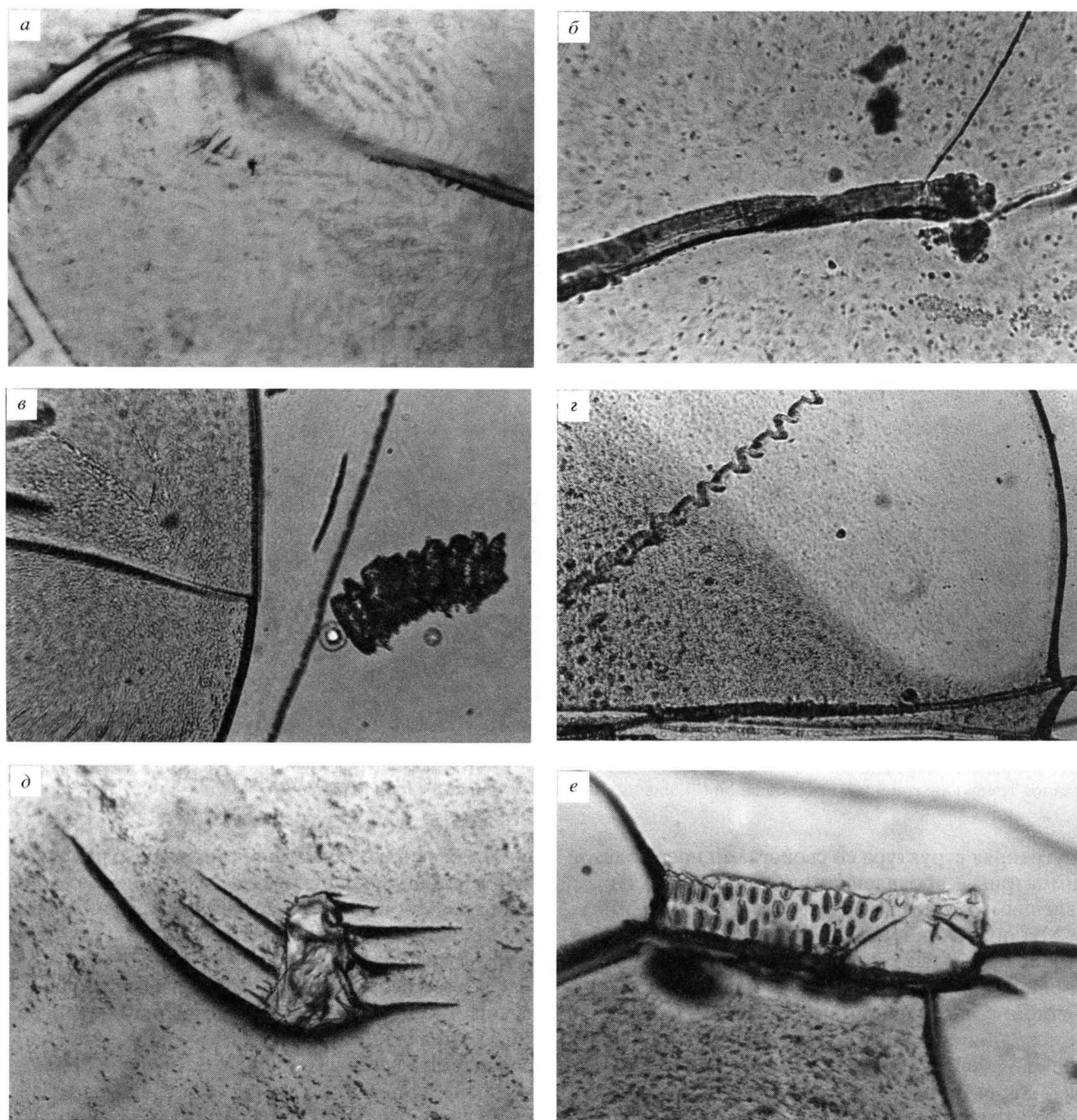


Рис. 3. Фрагменты фаций сыворотки крови больных раком легкого: а, б) появление цветных белковых трубок ($\times 90$); в, г) пленок со спиральным скручением ($\times 60$); д, е) линейной дисклинации и доменной структуры с нуклеацией ($\times 90$)

между трещинами или свободно лежали в секторах. Причины появления цветных трубок в фациях периферической и регионарной крови не установлены. Однако мы полагаем, что данное явление могло быть обусловлено появлением в биосреде фракций патологических белков, комплексообразованием с ионами металлов, повышением уровня глюкозы и накоплением промежу-

точных продуктов ее метаболизма, обладающих спектральными характеристиками в зеленой и желтой областях спектра (рис. 3). Нам удалось морфологически идентифицировать спиральное скручение белковых пленок, образующих длинные трубки с повторяющимся порядком спиральной симметрии. Необходимо отметить, что при формировании трубчатых пленок была заметна

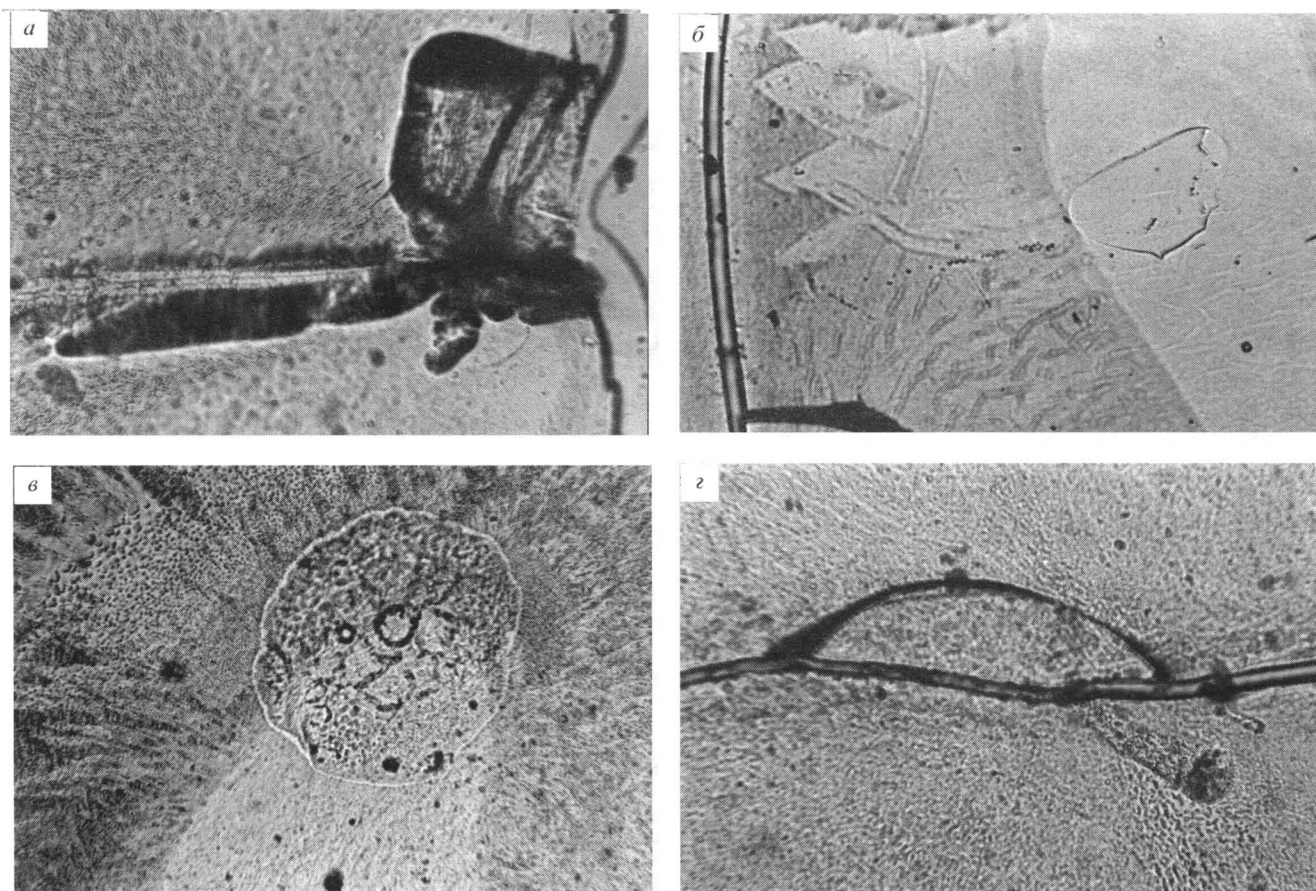


Рис. 4. Фрагменты фазий сыворотки крови у больных раком легкого: появление “застекленной” фазы белка в виде кристаллов трубкообразной (а), бокаловидной (б), пластинчатой (в) и террасоподобной (г) формы (× 90)

внутренняя структура со свойствами прерывистой симметрии и проявлением доменной структуры с явлениями нуклеации (рис. 4).

Мы обратили внимание на появление в структуре фазий сыворотки регионарной (из легкого) крови аморфных стеклообразных пленок различной конфигурации и размеров. Появление кристаллической аллотропной модификации белка – “застекленной” фазы жидкого кристалла – характеризовало приобретение биожидкостью уникальных свойств активной среды, связанных с потерей организмом жидкокристаллических структур при развитии злокачественного процесса [12–13]. По интенсивности проявления этих признаков злокачественного роста явное преимущество имели фазии сыворотки крови из легкого до и, особенно, после его удаления.

Помимо признаков опухолевой болезни нами были выявлены маркеры разнообразных патологических процессов, включая воспалительные (языки Арнольда и ковры Серпинского), склеротические (структуры “листа”), ангиоспазма (“гребешковые” структуры), гипертензии (“тре-

щины серебра”), застойных явлений (трехлучевые трещины), кандидоза (полиморфный, точечный или бобовидный мицелий), а также интоксикации (“бляшки”, двойная фация) и гипоксии (структуры “жгута”).

Следует особо подчеркнуть высокую, практически 100-процентную выявляемость маркера гипоксии в фазиях крови легкого. При этом, выраженность гипоксического состояния возрастала после пульмонэктомии, о чем свидетельствовало обнаружение значительного количества “жгутов”. Этот морфологический показатель крови, взятой из легкого, четко коррелировал с биохимическими и биоэнергетическими параметрами клеточных систем лимфоцитов, подтверждая острую гипоксическую ситуацию в биосреде, окружающей опухоль (рис. 5).

Наконец, при росте опухоли в легком нами было обнаружено изменение соотношения биохимически разнородных субстратов сыворотки крови – белков, солей, липидов. Аморфный тип фазии, характеризующийся присутствием только органического компонента, чаще всего

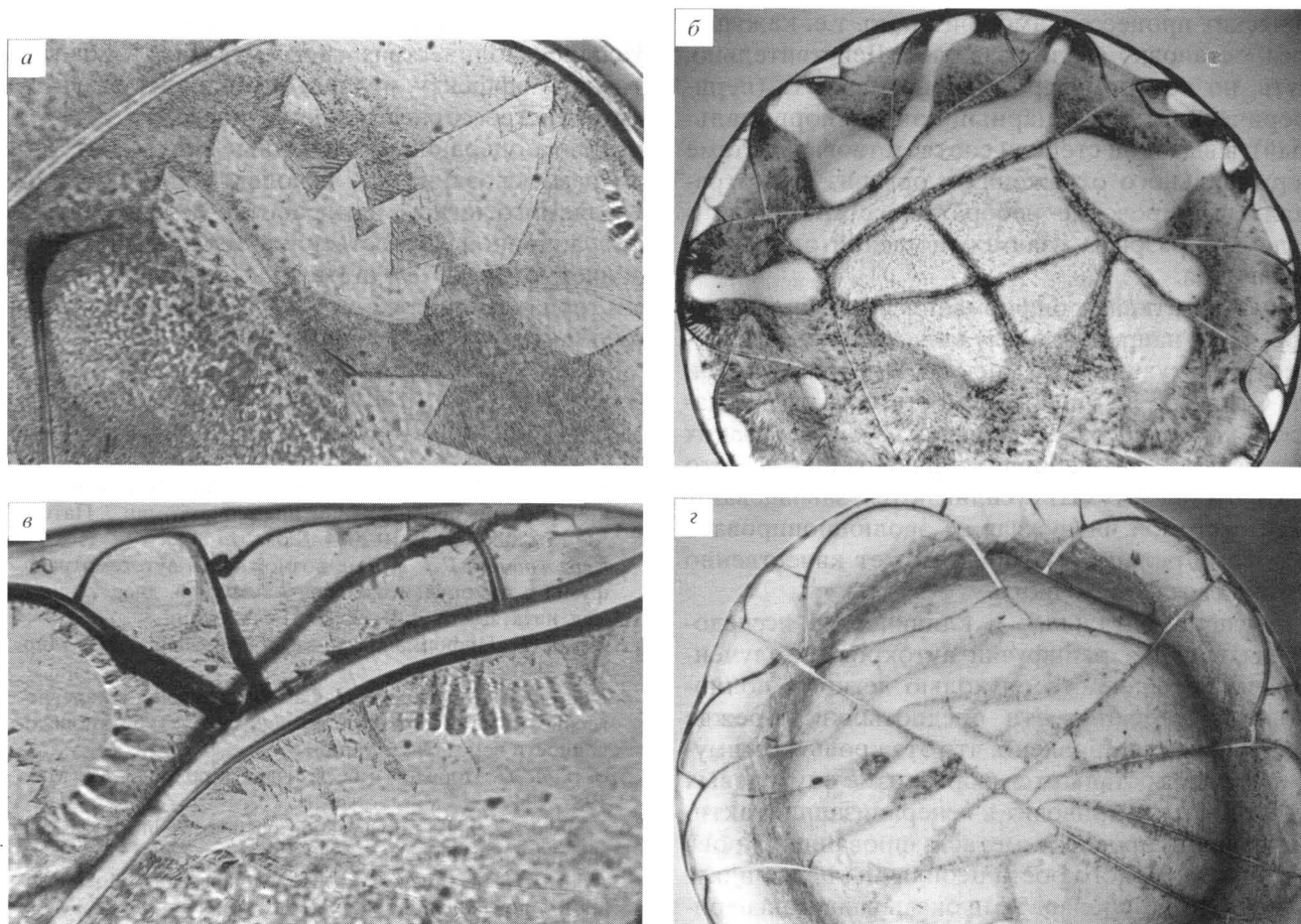


Рис. 5. Фрагменты фаций сыворотки крови у больных раком легкого. Патологические структуры типа: а) языков Арнольда (× 15); б) “листа” (× 15); в) “бляшек” (× 60); г) “жгутов” (× 15)

встречался в крови сосудов легкого после удаления, а кристалло-аморфный – до пульмонэктомии. При этом был отмечен карциноматозный тип кристаллизации солей. Включение значительного количества липидных комплексов характеризовалось эффектом “смазанности” фаций, который чаще всего проявлялся в крови, оттекающей из легкого после удаления. Вместе с тем во всех исследуемых фациях обнаруживались скопления желчных пигментов, индикановых производных и иных “шлаковых” продуктов метаболизма, что характеризовало нарушение гомеостаза.

Подводя итог изменениям морфологической картины крови, следует отметить, что главным отличием между периферической и регионарной кровью из легкого является прежде всего возрастание частоты нарушений и сбоя системных ауторитмов биологической жидкости, контактирующей с опухолью. Мы полагаем, что в силу взаимосвязи метаболических и волновых процессов опухоль привносит в биосреду чужеродную

информацию, что приводит к уменьшению упорядоченности, возрастанию негэнтропических свойств и дезинтеграции системы. Другим важным отличием регионарной крови является насыщение морфоструктуры фации сыворотки крови маркерами злокачественного роста – черным пигментом, цветными мультипленочными трубками и стеклоподобными кристаллами белка. Наконец, выявленное нами максимальное появление маркеров “жгута” стало морфологическим обоснованием усиления гипоксического состояния в крови легкого, пораженного опухолью, что явилось подтверждением мембранных кислородзависимых реакций клеточного звена биожидкости.

Итак, изучив морфоструктуру сыворотки крови у больных раком легкого, мы пришли к заключению, что кровь, оттекающая из легкого в момент пневмонэктомии, отражает острое критическое состояние – утрату системообразующих свойств: системного и подсистемного уровней самоорганизации, накопление маркеров патоло-

гических процессов, аморфизацию, т.е. кажущуюся остановку пути развития. Действительно, путь, по которому прошла биожидакость (периферический, регионарный, экстракорпоральный), в высокой степени соответствовал системе терминального отражения в организме и отражал формирование необратимого состояния в условиях разрыва взаимоотношений опухоли и организма.

Эта негативная информация не воспрепятствовала, а, напротив, послужила толчком к пересмотру ситуации. По мнению И. Пригожина и И. Стингерс [7], необратимость есть тот механизм, который создает порядок из хаоса. В таких состояниях определенные флуктуации вместо того, чтобы затухать, усиливаются, завладевают всей системой, вынуждая ее эволюционировать к новому режиму, который может качественно отличаться от исходного.

Экспериментальные и клинические исследования влияния реинфузии аутокрови, полученной из пораженного опухолью легкого, полностью подтвердили эти предпосылки. Прежде всего, было установлено, что эта кровь не стимулирует рост оставшихся в организме опухолевых клеток, т.е. не приводит к генерализации и активированию процесса метастазирования. Кровь из зоны активного роста неоплазмы после инкубации с химиопрепаратами оказывала в эксперименте выраженный противоопухолевый эффект с формированием фиброза в опухолевых клетках. Кроме того, несмотря на выраженные нарушения морфоструктуры фазий сыворотки крови из легкого, адекватно отражающих патологическое влияние опухоли, в лимфоцитарных клетках крови было обнаружено компенсаторное усиление биоэнергетических процессов, связанных с накоплением энзимов, окисляющих сукцинат. Появление янтарной кислоты в крови

легкого после пневмонэктомии даже в незначительных количествах способствовало биоадаптивному эффекту, что и подтвердилось развитием антистрессорных реакций после 2-х суток с момента операции. Полученные результаты дали нам основание для использования крови из удаляемого легкого в разработке методов интраоперационной лекарственной терапии, что позволяет отнести аутогемотрансфузию к новой альтернативной технологии в хирургии онкопульмонологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Ю.С., Сергостьянц Г.З. Способ возмещения кровопотери при операции пневмонэктомии / Патент РФ № 223868 от 27.10.2004. Бюлл. № 30).
2. Сергостьянц Г.З. Новые возможности аутогемотрансфузий в онкопульмонологии / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д., 2005. 51 с.
3. Хакен Г. Информация и самоорганизация. М.: Мир, 1991. 240 с.
4. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: от диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. Минск, 1979. 127 с.
5. Эткинс П. Порядок и беспорядок в природе. М.: Мир, 1987. 224 с.
6. Prigogine J. Self – organisation phenomena in physics and chemistry. San-Francisco, 1980. 346 p.
7. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. М.: Прогресс, 1986. 432 с.
8. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. // Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1996. Т. 122. № 10. С. 364–371.
9. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. // Клиническая лабораторная диагностика, 2002. № 3. С. 25–32.
10. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом, 2001. 304 с.
11. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Яковлев С.А. // Методические рекомендации. М., 1992. 24 с.
12. Ранис Е.Г. // Журнал технической физики, 2001. Т. 71. Вып. 10. С. 104–111.
13. Ранис Е.Г. // Журнал технической физики, 2000. Т. 70. Вып. 1. С. 122–133.

**REGIONAL PECULIARITIES OF BLOOD MORPHOLOGY
OF PATIENTS WITH LUNG CANCER:
PROCESSES OF SELF-ORGANISATION IN DYNAMICS
OF SURGICAL TREATMENT
AND AUTOHEMOTRASFUSION**

**Academician RAMS Yu.S. Sidorenko, A.I. Shikhlyarova,
G.Z. Sergostyantz**

Morphological aspects of involution of processes of self-organisation in serum facia of peripheral and regionary blood of lung cancer patients are analyzed. Solution of problem of supply of blood loss by means of intraoperative reinfusion of autoblood got from lung is substantiated by possibility of increasing the fluctuations of bioenergetics of cellular link of biological liquor and transition of the state of inhibition of system-forming properties to qualitatively new level.

REFERENCES

1. Sidorenko Yu.S., Sergostyants G.Z. 2004. *Sposob vozmeshcheniya krovopoteri pri operatsii pnevmonektomii*. [The method of compensation of blood loss during surgery pneumonectomy]. Patent RF No 223868, 27.10.2004. Bull. No 30. (In Russian).
2. Sergostyants G.Z. 2005. *Novye vozmozhnosti autogemotransfuziy v onkopul'monologii*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. [New possibilities autohemotransfusion in oncological pulmonology. Doctor's Thesis Abstract]. Rostov-on-Don: 51 p. (In Russian).
3. Khaken G. 1991. *Informatsiya i samoorganizatsiya*. [Information and self-organization]. Moscow, "Mir" Publishers: 240 p. (In Russian).
4. Nikolis G., Prigozhin I. 1979. *Samoorganizatsiya v neravnovesnykh sistemakh: ot dissipativnykh struktur k uporyadochennosti cherez fluktuatsii*. [Self-organization in nonequilibrium systems from dissipative structures for ordering through fluctuations]. Minsk: 127 p. (In Russian).
5. Atkins P. 1987. *Poryadok i besporyadok v prirode. (The second law)*. Moscow, "Mir" Publishers: 224 p. (In Russian).
6. Prigogine J. 1980. *Self-organisation phenomena in physics and chemistry*. San-Francisco: 346 p.
7. Prigozhin I., Stengers I. 1986. *Poryadok iz khaosa. Novyy dialog cheloveka s prirodoy*. [Order out of chaos. The new dialogue between man and nature]. Moscow, "Progress" Publishers: 432 p. (In Russian).
8. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. 1996. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 122(10): 364–371. (In Russian).
9. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. 2002. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. (3): 25–32. (In Russian).
10. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. 2001. *Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka*. [The morphology of human biological fluids]. Moscow, "Khrizostom" Publishers: 304 c. (In Russian).
11. Shabalin V.N., Shatokhina S.N., Yakovlev S.A. 1992. *Metodicheskie rekomendatsii*. [Guidelines]. Moscow, 24 p. (In Russian).
12. Rapis E.G. 2001. *Zhurnal tekhnicheskoy fiziki*. 71(10): 104–111. (In Russian).
13. Rapis E.G. 2000. *Zhurnal tekhnicheskoy fiziki*. 70(1): 122–133. (In Russian).